动 物 学 研 究 2013，Apr. 34(2): 97−102　　CN 53-1040/Q　ISSN 0254-5853
Zoological Research　　DOI：10.3724/SP.J.1141.2013.02097

中国圈养食蟹猴 *TrimCyp* 基因频率

田　帅[#]，蒙裕欢[#]，柳明玉，孙　飞，陈军辉，杜红丽[*]，王小宁

华南理工大学 生物科学与工程学院，广州　510006

摘要：TRIM5α 在绝大部分的旧大陆猴中扮演抗逆转录病毒的角色，能够限制 HIV-1 的活性。*TRIMCyp* 融合基因是继 TRIM5α 后的另一个抗 HIV-1 因子研究热点。旧大陆猴的 *TRIMCyp* 融合基因是由 *CypA* 假基因 cDNA 序列以逆转录转座的方式插入至 *TRIM5* 基因的 3'非翻译区形成，而且 *TRIMCyp* 融合基因在不同灵长类动物中具有地域、基因频率、基因型以及抗逆转病毒效应的差异。虽然食蟹猴 *TRIMCyp* 基因的频率在东南亚几个国家或地区已经被初步调查，但是，中国大陆食蟹猴养殖场的 *TRIMCyp* 基因频率还没有明确阐明。该研究对中国 5 个省 11 个养殖场共 1 594 个食蟹猴 (*Macaca fascicularis*) 繁殖种群随机样本的 *TRIMCyp* 基因频率进行了筛查研究，发现各场频率略有差异，从 7.65%～19.79%不等，显著低于已报道的菲律宾、马来西亚和印度尼西亚来源食蟹猴的 *TRIMCyp* 基因频率 (34.85%~100%)。该原因可能是由于后者是建立于 1978 年的封闭群。对带有 *TRIMCyp* 融合基因的个体 CypA 测序发现带有 NE 单倍型的食蟹猴个体很少，NE 单倍型频率 (4.93%) 显著低于东南亚三个国家食蟹猴的 NE 单倍型频率 (11.1%～14.3%)纯合子。该研究为进一步开展食蟹猴 HIV-1 动物模型和发病机制提供了基础信息。

关键词：*TRIMCyp* 融合基因；HIV-1 动物模型；基因频率；多态性
中图分类号：Q343.1　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**0254-5853-(2013)02-0097-06

TRIMCyp frequency of the cynomolgus macaque (*Macaca fascicularis*) in captivity in China

Shuai TIAN [*], Yu-Huan MENG [*], Ming-Yu LIU, Fei SUN, Jun-Hui CHEN, Hong-Li DU [#], Xiao-Ning WANG

School of Bioscience & Bioengineering, South China University of Technology, Guangzhou 510006*, China*

Abstract: In most Old world monkey species, TRIM5α plays a role in combating retroviruses and restricting HIV-1. Alongside TRIM5α, the *TRIMCyp* fusion gene formed by the retrotransposition of a CypA pseudogene cDNA to 3' terminal or 3'-UTR of *TRIM5* gene in these monkeys has become a key research area in anti HIV-1 factors. The regional differences, gene frequencies, genotypes, and retrovirus restrictive activities of *TRIMCyp* vary among different primate species. While the frequencies of cynomolgus *TRIMCyp* have been studied in several areas of Southeast Asia, the frequency and prevalence of cynomolgus *TRIMCyp* in China remains unclear. In this study, we screened 1,594 cynomolgus samples from 11 monkey manufacturers located across 5 provinces in China. Our results showed that the frequencies of *TRIMCyp* range from 7.65% to 19.79%, markedly lower than the frequencies found in monkey species in the Philippines, Malaysia and Indonesia (ranging from 34.85% to 100%). We speculate that potentially the latter were isolated groups established since 1978. The NE haplotype frequencies of cynomolgus *TRIMCyp* were 4.93% in China, also significantly lower than those found in species in the Philippines, Malaysia and Indonesia (from 11.1% to 14.3%). Our research provides interesting findings that contribute towards a more firm basis of further studies of HIV-1 animal models and relevant pathogenesis.

Keywords: *TRIMCyp* fusion gene; HIV-1 animal model; gene frequency; Polymorphisms

TRIM5α 是 TRIM 蛋白家族的一员，由 *TRIM5* 　初级转录产物经过可变剪切产生。人 TRIM5α 由 493

收稿日期：2012-12-05；接受日期：2013-01-07
基金项目：国家科技重点药物创新与开发重大项目(2011ZX09307-303-03)；广州省科学技术计划项目(2009A081000002，2010B060200007，2012B060300006)；中央高校基础研究基金(2012zz0091, 2012ZZ0093，2011ZM0111)
[*]通信作者(Corresponding author)，E-mail: hldu@scut.edu.cn
[#]共同第一作者(Authors contributed equally to the work)，田帅 (1988−)，男，硕士研究生，专业方向为生物化学与分子生物学，E-mail: tianshuai11scut@163.com；蒙裕欢 (1988−)，男，硕士研究生，专业方向为生物化学与分子生物学，E-mail:yuhuan-meng@163.com

个氨基酸组成，具有 RING、B-box2、coiled-coil 以及 C'末端的 B30.2/SPRY 等 4 个结构域。TRIM5α 蛋白作为逆转录病毒衣壳特异性的限制因子，具有抗 HIV-1 感染的作用，且由于它能够在病毒进入细胞后通过阻碍其反转录过程来限制病毒感染，故属于进入后限制作用 (Stremlau et al, 2004; Tang et al, 2009)。研究表明，TRIM5α 的病毒限制作用与各结构域的结构和功能紧密相关。RING 结构域具有 E3 泛素连接酶功能，能够促进 TRIM5α 自身泛素化，增强蛋白与蛋白之间的相互作用(Mische et al, 2005)。B-box2 结构域为抑制病毒逆转录所必须，与 TRIM5α 同源多聚体的相互作用有关 (Mische et al, 2005)，该区域在一定程度上能够通过调节 TRIM5α 高度有序的自我装配而增强对 HIV-1 的限制作用(Diaz-Griffero et al, 2009)。Coiled-coil 功能域对 TRIM5α 蛋白二聚体的形成和稳定有重要作用，只有 TRIM5α 同源二聚体才具有抗慢病毒的功能 (Stremlau et al, 2004)，且 coiled-coil 结构域也参与决定抗病毒特异性，对 TRIM5α 特异性识别和结合病毒衣壳有一定作用(Maillard et al, 2010)。SPRY/B30.2 结构域的 V1、V2 和 V3 三个可变区域对病毒衣壳特异性具有重要作用。B30.2 区域的这 3 个可变区域均可形成 Loop 结构，该结构有利于 TRIM5α 蛋白与病毒特异性识别与结合 (Ohkura et al, 2006)。该区域的 N 端部分对抗 HIV-1 有决定作用 (Yap et al, 2005)，C 末端 SPRY/B30.2 结构域是抗逆转录病毒所必需的，也是识别结合 HIV-1 衣壳必不可少的关键区域 (Lim et al, 2010)。在 HIV-1 感染靶细胞的早期阶段，细胞内的 TRIM5α 蛋白通过 B30.2 结构域与入侵的 HIV-1 衣壳蛋白相互作用，并且在 RING 结构域 E3 泛素连接酶的作用下，通过促进 HIV-1 脱壳或加速衣壳蛋白降解来阻碍反转录过程的顺利进行，从而抑制 HIV-1 后期逆转录产物的产生 (Stremlau et al, 2006)。

TRIMCyp 蛋白首先在鹰猴 (*Aotus trivirgatus*) 中被发现，鹰猴体内表达的一种融合蛋白 TRIMCyp 能够限制 HIV-1 感染。TRIMCyp 蛋白保留了 TRIM 蛋白家族 N 末端的 RBCC 三模序列，只是 TRIM5α 蛋白的 B30.2 结构域被亲环素 CypA (Cyclophilin A) 代替。在鹰猴中，*CypA* 基因通过逆转座作用插入 *TRIM5* 基因的第 7 和第 8 外显子之间，形成 *TRIM5-CypA* 融合基因，TRIMCyp 同样通过形成同源二聚体而发挥限制作用 (Nisole et al, 2004; Sayah et al, 2004)。鹰猴 TRIMCyp 以与其他灵长类 TRIM5α 相似的机制限制 HIV-1 感染，都能够在反转录病毒进入靶细胞后的早期阶段限制其感染。亲环蛋白 CypA 是一种肽基脯氨酰异构酶，能够结合 HIV-1 衣壳表面富含脯氨酸的回环结构，这种相互作用增加了人对 HIV-1 的易感性，同时也增强了非人类灵长类动物限制 HIV-1 的活性 (Sokolskaja & Luban, 2006)。TRIMCyp 除了在新大陆猴鹰猴体内被发现以外，也在旧大陆猴体内被发现，至少 4 种猴子体内有 TRIMCyp 融合蛋白：印度恒河猴 (*Macaca mulatta*)、平顶猴 (*Macaca nemestrina*)、熊猴 (*Macaca assamensis*) 以及食蟹猴 (*Macaca fascicularis*)(Brennan et al, 2008; Cao et al, 2011; Liao et al, 2007; Newman et al, 2008; Virgen et al, 2008; Wilson et al, 2008)，这些融合基因均由 *CypA* 基因通过 L1 介导的逆转座作用插入 *TRIM5* 基因的 3'UTR 而形成,它们均能经转录和翻译产生由 *TRIM5α* 的 2～6 号外显子和完整 CypA 结构域组成的 TRIMCyp 蛋白。恒河猴和平顶猴的 TRIMCyp 不能限制 HIV-1 感染，却能够限制 HIV-2 和 FIV 的活性(Brennan et al, 2008; Liao et al, 2007; Newman et al, 2008; Virgen et al, 2008; Wilson et al, 2008)。最新研究表明，食蟹猴中的 TRIMCyp 多态性具有功能差异 (Dietrich et al, 2011)，TRIMCyp 主要单体型(DK)即 TRIMCyp 融合蛋白 CypA 结构域中的第 66 位天冬氨酸(D)和第 143 位赖氨酸(K)可限制 HIV-1 的作用，但不能限制 HIV-2。TRIMCyp 次要单体型(NE)即 TRIMCyp 融合蛋白 CypA 结构域中的第 66 位天冬酰胺(N)和第 143 位谷氨酸(E)能够限制 HIV-2，却不能限制 HIV-1 感染 (Saito et al, 2012a)，两种单体型功能完全相反，提示 TRIMCyp 的多态性对抗病毒效应有一定的影响，因此携带 TRIMCyp NE 单体型的食蟹猴有可能构建成为 HIV-1 感染的动物模型。

TRIMCyp 的等位基因频率存在地域偏差，虽然食蟹猴 *TRIMCyp* 基因的频率在东南亚不同国家或地区已经被初步调查 (Berry et al, 2012; Dietrich et al, 2011; Saito et al, 2012a; Saito et al, 2012b)(表 1)，但是，中国大陆食蟹猴养殖场的 *TRIMCyp* 基因频率还未被明确阐明，本研究对中国 5 个省 11 个养殖场共 1 594 个食蟹猴繁殖种群随机样本中的 *TRIMCyp* 基因频率进行了筛查研究，以期为进一步开展食蟹猴 HIV-1 动物模型和 HIV-1 发病机制研究

表 1　东南亚不同地区食蟹猴 *TRIMCyp* 等位基因频率

Table 1　Frequency of *TRIMCyp* alleles of cynomolgus macaques in Southeast Asia

来源 Origin	食蟹猴数量 No. of animals	基因型(动物数量) Genotype (no. of animals)			基因频率(%) Allele frequency (%)		引文 Citation
		TRIM5α	*TRIM5α/TRIMCyp*	*TRIMCyp*	*TRIM5α*	*TRIMCyp*	
Indonesia	18	3	10	5	44.44	55.56	Dietrich et al, 2011
Indonesia	33	13	17	3	65.15	34.85	Saito et al, 2012a
Indonesia	58	12	37	9	52.59	47.41	Berry et al, 2012
Indonesia	10	7	3	0	85.00	15.00	Saito et al, 2012b
Indochina	14	10	4	0	85.71	14.29	Dietrich et al, 2011
Mauritius	44	44	0	0	100	0	Dietrich et al, 2011
Mauritius	47	47	0	0	100	0	Berry et al, 2012
Philippines	4	0	0	4	0	100	Dietrich et al, 2011
Philippines	46	1	10	35	13.04	86.96	Saito et al, 2012a
Philippines	49	3	11	35	17.35	82.65	Saito et al, 2012b
Malaysia	47	11	26	10	51.06	48.94	Saito et al, 2012a
Malaysia	29	11	8	10	51.72	48.28	Saito et al, 2012b

奠定基础。

1　材料与方法

1.1　样品来源与 DNA 抽提

本研究在广东、广西、云南、海南和江苏 5 个省 11 个养殖场的食蟹猴繁殖种群中随机采集了 1 594 个血样，EDTA 抗凝于-20 ℃保存备用。基因组 DNA 抽提试剂盒购自北京普博生物科技有限公司，按照说明书进行基因组 DNA 提取。

1.2　引物设计与合成

分别根据 *TRIM5α* 第 8 外显子和 3'UTR 序列设计 *CypA* 筛查引物，引物为 TrimcypF: ATGACTCTGTGCTCACCAAG，TrimcypR：AACTCTAGTCACCCTACTATG，由上海生工生物公司合成。

1.3　PCR 扩增及测序

以基因组 DNA 为模板，通过 PCR 扩增筛查 *CypA* 插入情况，并对带有 *CypA* 个体进行测序。PCR 扩增所用 Taq 酶为 TaKaRa LA Taq 酶(宝生物工程(大连)有限公司)。反应条件为：94 ℃ 5 min；94 ℃ 40 s，退火温度 59 ℃ 30 s，72 ℃ 2 min，35 个循环；72 ℃ 5 min。*CypA* 插入片段的测序验证：回收 1000 bp 和 1 700 bp 的 PCR 产物凝胶，送交深圳华大基因科技有限公司 (广州)进行上、下游引物测序。

2　结　果

2.1　PCR 和测序

PCR 扩增结果见图 1，PCR 产物凝胶回收后的上、下游引物测序结果与预期序列一致。

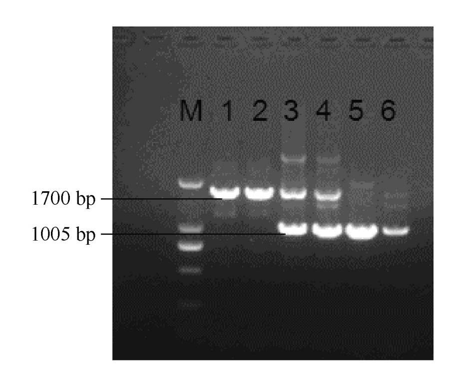


图 1　PCR 产物电泳情况

Figure 1　Electrophoresis image of PCR product

M：为 DNA Marker 2000；样品 1 和 2：CypA 插入纯合子；3 和 4：CypA 插入杂合子；5 和 6：无 CypA 插入阴性纯合子。

M: DNA Marker 2000; Sample 1 and 2: CypA insertion homozygote; Sample 3 and 4: CypA insertion heterozygote; Sample 5 and 6: homozygote without CypA insertion.

2.2　基因分型和等位基因频率

从 5 个省 11 个养殖场共 1594 个食蟹猴样本统计来看，共有 379 个个体含有 *TRIMCyp* 融合基因，占总数的 23.78%，其中纯合子 47 个(12.40%)，杂合子 332 个(87.60%)。*TRIM5α* 和 *TRIMCyp* 基因频率具体结果见表 2。在我们筛查的中国圈养食蟹猴中，*TRIM5α* 基因频率显著高于 *TRIMCyp* 融合基因频率，分别是 86.64%和 13.36%；*TRIMCyp* 融合基因频率(7.65%~19.79%)高于毛里裘斯食蟹猴的 *TRIMCyp* 融合基因频率(0%)，显著低于印度尼西亚、菲律宾和马来西亚各国的 *TRIMCyp* 融合基因

表 2 中国圈养食蟹猴 *TRIM5α* 与 *TRIMCyp* 基因频率统计

Table 2 Frequencies of cynomolgus *TRIM5 alpha* and *TRIMCyp* genes in China

来源 Origin	食蟹猴数量 No. of animals	基因型食蟹猴数目 Genotype (no. of animals)			等位基因频率(%) Allele frequency (%)	
		TRIM5α	TRIM5α/TRIMCyp	TRIMCyp	TRIM5α	TRIMCyp
广东 1 Guangdong 1	85	74	9	2	92.35	7.65
广东 2 Guangdong 2	560	407	132	21	84.46	15.54
广东 3 Guangdong 3	50	37	11	2	85.00	15.00
广东 4 Guangdong 4	569	450	102	17	88.05	11.95
广西 1 Guangxi 1	49	37	12	0	87.76	12.24
广西 2 Guangdong 2	29	19	9	1	81.03	18.97
云南 1 Yunnan 1	48	31	15	2	80.21	19.79
云南 2 Yunnan 2	75	54	21	0	86.00	14.00
海南 1 Hainan 1	50	42	7	1	91.00	9.00
海南 2 Hainan 2	30	24	6	0	90.00	10.00
江苏 Jiangsu	49	40	8	1	90.82	9.18
总计/Total	1594	1215	332	47	86.64	13.36

频率(34.85%~100%)，而与印度尼西亚 (Saito et al, 2012b)和中印半岛食蟹猴 *TRIMCyp* 融合基因频率无明显差异(表 1)。

2.3 *TRIMCyp* 单倍型统计

将含有 *TRIMCyp* 融合基因的个体进行 *CypA* 测序，并对 CypA 第 66 位氨基酸(D/N)和 143 位氨基酸(K/E)的个体进行统计，结果显示 NE 单倍型食蟹猴个体很少，仅 20 个个体，其中只有一个是 NE 单倍型纯合子(表 3)，且中国圈养食蟹猴 NE 单倍型频率 (4.93%)也显著低于东南亚三个国家食蟹猴 NE 单倍型频率 (11.1%～14.3%)(Saito et al, 2012a)。

表 3 中国圈养食蟹猴 *TRIMCyp* DK 和 NE 单倍型频率

Table 3 Frequencies of cynomolgus *TRIMCyp* haplotypes DK&NE in China

单倍型 Haplotype	*TRIM5a/TRIMCyp* 杂合子 *TRIM5a/TRIMCyp* heterozygote	*TRIMCyp* 纯合子 *TRIMCyp* homozygote	频率(%) Frequency (%)	
			DK	NE
TRIMCyp (DK)	319	40		
TRIMCyp (NE)	13	1	95.07	4.93
TRIMCyp (DK/NE)	—	6		
总计/Total	332	47		

3 讨 论

本研究初步筛查了我国境内食蟹猴 *TRIMCyp* 融合基因和 *CypA* 单倍型的频率，而对食蟹猴 *TRIMCyp* 融合基因对不同逆转录病毒的抗毒效应未进一步研究。灵长类动物 *TRIMCyp* 融合基因从发现至今，研究者除了对新大陆猴鹰猴 TRIMCyp 融合蛋白限制 HIV-1 复制的作用机制有一定了解以外，旧大陆猴 TRIMCyp 融合蛋白不能限制 HIV-1 感染的具体机制到现在还没有确切结论。最近发现 *Cyp*A 上几个位点的多态性会影响 TRIMCyp 融合蛋白的限制逆转录病毒活性，其中 CypA 结构域中第 54 位氨基酸的单点突变(H54R)决定了食蟹猴 TRIMCyp 融合蛋白限制 HIV-1 和 FIV 的能力 (Ylinen et al, 2010)。进一步研究除证实了该结论以外，还发现 TRIMCyp 融合蛋白 CypA 结构域中的第 66 位和 143 位氨基酸与印度尼西亚食蟹猴 TRIMCyp 融合蛋白的限制逆转录病毒活性密切相关，其中 66 位为 D，143 位为 K 的突变能够限制 HIV-1 复制 (Dietrich et al, 2011)。由于不同灵长类动物来源的 TRIMCyp 融合蛋白在其 CypA 结构域中的许多氨基酸位点存在差异，导致其 TRIMCyp 融合蛋白与不同逆转录病毒衣壳蛋白 Gag 的识别和结合能力也存在差异，继而导致其抑制活性上的差异 (Cao et al, 2012)。在我国境内含 *TRIMCyp* 融合基因的食蟹猴，绝大部分是以 *TRIM5α/TRIMCyp* 杂合子的形式出现 (87.60%)，在东南亚不同国家或地

区的 *TRIM5α/TRIMCyp* 杂合子频率是 53.16%；而 *TRIMCyp* 的基因频率甚至高达 100%(Philippines)，远远高于中国圈养的平均水平 (13.36%)。原因可能是由于前者是建立于 1978 年的封闭群。同时，Saito et al (2012a)对印度尼西亚食蟹猴的两次研究显示不同的 *TRIMCyp* 融合基因频率 (15.00%和 34.85%)，而在毛里裘斯食蟹猴中则未发现 *TRIMCyp* 融合基因。另外，我们发现在中国圈养的 NE 单倍型食蟹猴个体极少，NE 单倍型频率(4.93%)也显著低于东南亚三个国家的食蟹猴 NE 单倍型频率 (11.1%～14.3%)。因此，如果需要构建中国圈养食蟹猴 HIV-1 感染模型的资源群，需要大量筛查中国圈养携带 *TRIMCyp* 融合基因的食蟹猴，并根据 *TRIMCyp* 单倍型来构建封闭群。另外，研究 *TRIMCyp* 不同单倍型与 HIV-1 和 HIV-2 感染的相关性，有助于进一步揭示 HIV 的感染机制。*TRIMCyp* 融合基因的发现和研究为 HIV-1 研究提供策略基础，为探讨 *TRIMCyp* 与其他抗 HIV-1 固有免疫分子的相互关系提供新思路，并为建立更理想的 HIV-1/AIDS 动物模型提供科学依据。

参考文献：

Berry NJ, Marzetta F, Towers GJ, Rose NJ. 2012. Diversity of TRIM5α and TRIMcyp sequences in cynomolgus macaques from different geographical origins. *Immunogenetics,* **64**(4): 267-278.

Brennan G, Kozyrev Y, Hu SL. 2008. TRIMcyp expression in old world primates macaca nemestrina and macaca fascicularis. *Proceedings of the Natlional Academy of Sciences of the United States of America,* **105**(9): 3569-3574.

Cao G, Liu FL, Zhang GH, Zheng YT. 2012. The primate TRIMcyp fusion genes and mechanism of restricting retroviruses replication. *Zoological Research,* **33**(1): 99-107. [曹光, 刘丰亮, 张高红, 郑永唐. 2012. 灵长类动物 TRIMCyp 融合基因模式及对逆转录病毒复制的限制作用. 动物学研究, **33**(1): 99-107.]

Cao G, Nie WH, Liu FL, Kuang YQ, Wang JH, Su WT, Zheng YT. 2011. Identification of the TRIM5/TRIMcyp heterozygous genotype in macaca assamensis. *Zoological Research,* **32**(1): 40-49. [曹光, 佴文惠, 刘丰亮, 况轶群, 王金焕, 苏伟婷, 郑永唐. 2011. 熊猴存在TRIM45/TRIMCyp杂合子基因型. 动物学研究, **32**(1): 40-49.]

Diaz-Griffero F, Qin XR, Hayashi F, Kigawa T, Finzi A, Sarnak Z, Lienlaf M, Yokoyama S, Sodroski J. 2009. A b-box 2 surface patch important for trim5alpha self-association, capsid binding avidity, and retrovirus restriction. *Journal of Virology,* **83**(20): 10737-10751.

Dietrich EA, Brennan G, Ferguson B, Wiseman RW, O'Connor D, Hu SL. 2011. Variable prevalence and functional diversity of the antiretroviral restriction factor trimcyp in macaca fascicularis. *Journal of Virology,* **85**(19): 9956-9963.

Liao CH, Kuang YQ, Liu HL, Zheng YT, Su B. 2007. A novel fusion gene, trim5-cyclophilin a in the pig-tailed macaque determines its susceptibility to hiv-1 infection. *AIDS*, 21(Suppl 8): S19-S26.

Lim SY, Chan T, Gelman RS, Whitney JB, O'Brien KL, Barouch DH, Goldstein DB, Haynes BF, Letvin NL. 2010. Contributions of *Mamu- A*01* status and *TRIM 5* allele expression, but not *CCL3L* copy number variation, to the control of sivmac251 replication in indian-origin rhesus monkeys. *PLoS Genet,* **6**(6): e1000997.

Maillard PV, Ecco G, Ortiz M, Trono D. 2010. The specificity of TRIM5 alpha-mediated restriction is influenced by its coiled-coil domain. *Journal of Virology,* **84**(11): 5790-5801.

Mische CC, Javanbakht H, Song B, Diaz-Griffero F, Stremlau M, Strack B, Si Z, Sodroski J. 2005. Retroviral restriction factor TRIM5alpha is a trimer. *Journal of Virology,* **79**(22): 14446-14450.

Newman RM, Hall L, Kirmaier A, Pozzi LA, Pery E, Farzan M, O'Neil SP, Johnson W. 2008. Evolution of a TRIM5-cypa splice isoform in old world monkeys. *PLoS Pathog,* **4**(2): e1000003.

Nisole S, Lynch C, Stoye JP, Yap MW. 2004. A TRIM5-cyclophilin a fusion protein found in owl monkey kidney cells can restrict hiv-1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,* **101**(36): 13324-13328.

Ohkura S, Yap MW, Sheldon T, Stoye JP. 2006. All three variable regions of the TRIM5alpha b30.2 domain can contribute to the specificity of retrovirus restriction. *Journal of Virology,* **80**(17): 8554-8565.

Saito A, Kono K, Nomaguchi M, Yasutomi Y, Adachi A, Shioda T, Akari H, Nakayama EE. 2012a. Geographical, genetic and functional diversity of antiretroviral host factor trimcyp in cynomolgus macaque (*Macaca fascicularis*). *Journal of General Virology,* **93**(Pt 3): 594-602.

Saito A, Kawamoto Y, Higashino A, Yoshida T, Ikoma T, Suzaki Y, Ami Y, Shioda T, Nakayama EE, Akari H. 2012b. Allele frequency of antiretroviral host factor trimcyp in wild-caught cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*). *Frontiers in Microbiology,* 3: 314.

Sayah DM, Sokolskaja E, Berthoux L, Luban J. 2004. Cyclophilin a retrotransposition into trim5 explains owl monkey resistance to hiv-1. *Nature,* **430**(6999): 569-573.

Sokolskaja E, Luban J. 2006. Cyclophilin, TRIM5, and innate immunity to hiv-1. *Current Opinion Microbiology,* **9**(4): 404-408.

Stremlau M, Owens CM, Perron MJ, Kiessling M, Autissier P, Sodroski J. 2004. The cytoplasmic body component trim5alpha restricts hiv-1 infection in old world monkeys. *Nature,* **427**(6977): 848-853.

Stremlau M, Perron M, Lee M, Li Y, Song B, Javanbakht H, Diaz-Griffero F, Anderson DJ, Sundquist WI, Sodroski J. 2006. Specific recognition and accelerated uncoating of retroviral capsids by the trim5alpha restriction factor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of United States of America,* **103**(14): 5514-5519.

Tang X, Kuang YQ, Zheng YT. 2009. Research advance of TRIM5 α on structure and restriction mechanism to hiv-1 replication. *Chinese Journal of*

Virology, **25**(2): 148-153. [汤霞, 况轶群, 郑永唐. 2009. TRIM5α 分子结构和限制 HIV-1 复制机制的研究进展. 病毒学报, **25**(2): 148-153.]

Virgen CA, Kratovac Z, Bieniasz PD, Hatziioannou T. 2008. Independent genesis of chimeric TRIM5-cyclophilin proteins in two primate species. *Proceedings of the National Academy of the Scienes of the United States of America*, **105**(9): 3563-3568.

Wilson SJ, Webb BL, Ylinen LM, Verschoor E, Heeney JL, Towers GJ. 2008. Independent evolution of an antiviral trimcyp in rhesus macaques. *Proceedings of the National Academy of the Sciences of the United States of American*, **105**(9): 3557-3562.

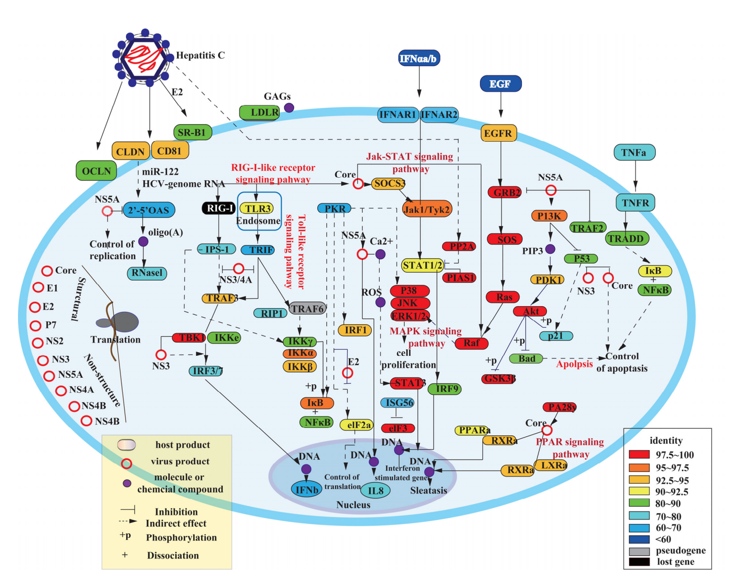
Yap MW, Nisole S, Stoye JP. 2005. A single amino acid change in the spry domain of human Trim5alpha leads to hiv-1 restriction. *Current Bioloinggy*, **15**(1): 73-78.

Ylinen LMJ, Price AJ, Rasaiyaah J, Hué S, Rose NJ, Marzetta F, James LC, Towers GJ. 2010. Conformational adaptation of asian macaque trimcyp directs lineage specific antiviral activity. *PLoS Pathog*, **6**(8): e1001062.

（上接第 ii 页）

乙肝和丙肝是重大的传染病。很多报道表明人类乙肝病毒和丙肝病毒能够感染树鼩，因此树鼩也常被用于 HBV 和 HCV 病毒感染的动物模型研究。通过对树鼩的免疫系统相关基因进行研究，发现与乙肝及丙肝病毒感染相关的基因，在人类和树鼩中具有高度一致性，但树鼩基因组中出现了 DDX58 基因的缺失。DDX58 基因在 NF-kB 通路的激活中具有重要作用，可产生针对病毒的干扰素。推测该基因功能的缺失可能与树鼩的易感有关。乙肝病毒是双链 DNA 病毒，也是一种反转录病毒，其反转录过程通过病毒自身的 DNA 聚合酶进行。TRIM5 是一种宿主限制性因子，能够阻止反转录的进行，在人类基因组中与其他几个基因形成基因簇，能够抑制 HBV 的活性。而在树鼩基因组中，该基因存在 5 个串联重复拷贝，其中一个具有 CypA 逆转录转座插入，形成了 TrimCyp 嵌合转录体，这种现象仅发生在少数灵长类中，在限制逆转录病毒活性中具有重要意义。

此外，研究人员还对树鼩基因组中的药物作用靶点基因进行了研究，例如细胞色素 P450 超家族能够编码一些与药物代谢、活化和相互作用相关的一些酶。树鼩拥有与人类非常接近的细胞色素 P450 超家族的组成结构和基因一致性。研究人员对人类和树鼩的肝炎药物靶点基因进行研究后发现二者同源度很高。这种药物靶点以及相关信号通路的保守性，使得树鼩更好的用于评价用于药物分布、药物靶点、药代动力学以及药物副作用研究。



该工作得到中科院、科技部和云南省的支持。原文链接 http://www.nature.com/ncomms/journal/v4/n2/full/ncomms2416.html